



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/10

Int. Cl.:

C 07 d 87/13

Gesuchsnummer:

12419/62

Anmeldungsdatum:

24. Oktober 1962, 7 1/2 Uhr

Patent erteilt:

31. Mai 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. November 1967

S

HAUPTPATENT

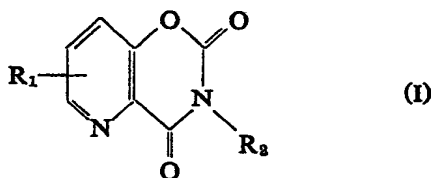
J. R. Geigy AG, Basel

Verfahren zur Herstellung von neuen Oxazinderivaten

Niels Clauson-Kaas, Kopenhagen (Dänemark), Dr. Rolf Denss, Basel, Dr. Franz Ostermayer, Riehen, und Dr. Ernst Renk, Basel (Schweiz), sind als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von neuen Oxazinderivaten sowie die nach diesen Verfahren erhältlichen neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

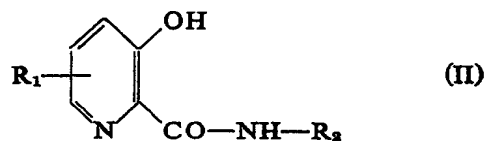
Es wurde überraschenerweise gefunden, daß Oxazinderivate der allgemeinen Formel I,



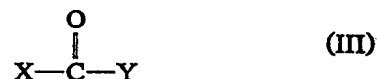
in der R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und R_2 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, welcher auch mit Halogen, Hydroxyl-, Äther-, Carbonyl-, Carboxyl-, Carbalkoxy-, Alkylthio-, Nitril-, Amid- oder tertiären Aminogruppen substituiert sein kann, oder einen Phenyl-, Cyclohexyl-, Phenylalkyl-, Phenoxyalkyl-, Phenylalkenyl- oder Heterocycloalkylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die aromatischen Homo- und Heteroringe gewünschtenfalls durch höchstens drei Substituenten aus der Reihe Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen oder Aminogruppen substituiert sein können und wobei im aliphatischen Rest dieser Substituenten eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder schließlich eine N-Alkyl-N-phenyl-carbamoylalkyl- oder eine Piperidinocarbonylalkylgruppe mit insgesamt höchstens 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere analgetische, antipyretische, antiphlogistische, muskelrelaxierende sowie bakteriostatische und fungistatische Wirksamkeit besitzen. Ferner zeigen sie hemmende Wirkung auf die Monoaminooxydase. Sie sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung von weiteren

pharmakologisch wirksamen Stoffen sowie von Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Zur erfindungsgemäßen Herstellung der oben definierten Verbindungen läßt man auf eine Verbindung der Formel II



in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, unter kondensierenden Bedingungen ein reaktionsfähiges Kohlsäurederivat der Formel III



in der X und Y unabhängig voneinander über je ein Sauerstoffatom gebundene Kohlenwasserstoffreste, ferner Halogenatome oder den Rest $-NHR_2$ bedeuten, einwirken. Unter den in Frage kommenden Verbindungen seien z. B. insbesondere genannt: Phosgen, Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäureäthylester, Chlorkohlensäurephenylester, Chlorkohlensäurebenzylester sowie N,N'-Carbonyl-diimidazol.

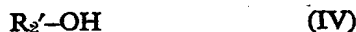
Die kondensierenden Bedingungen können in diesen Fällen dadurch realisiert werden, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt, beispielsweise in wäßrigem Alkali in wasserfreiem Medium unter Verwendung von Natriumhydrid oder Lithiumamid oder unter Verwendung einer organischen Base, wie z. B. Pyridin, Chinolin, Chinaldin und dergleichen.

Eine besondere Ausführungsform dieses Verfahrens besteht darin, daß man auf eine Verbindung der oben definierten Formel II, in der R_1 und R_2 die oben angege-

bene Bedeutung haben, in wäßrigem Alkali oder unter Verwendung organischer Basen, in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, ein Chlorkohlensäurederivat der Formel IIIa



in der Y' Chlor oder einen Methoxy-, Äthoxy- oder Phenoxyrest bedeutet, einwirken läßt und ein Alkalimetallsalz einer so erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R₁ Wasserstoff bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Ester einer Verbindung der Formel IV



in der R₂' einen unter R₂ definierten Rest mit Ausnahme eines gegebenenfalls substituierten Phenylrestes bedeutet, umgesetzt. Diese Umsetzung wird vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 0 und etwa 200° durchgeführt. Als organische Basen, die zur Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel IIIa verwendet werden können, seien beispielsweise Chinolin, Chinaldin, sym. Collidin oder 2,6-Lutidin genannt.

Geeignete Ausgangsstoffe der Formel IV sind z. B. zahlreiche Verbindungen mit nichtaromatisch gebundenem Halogenatom wie Alkylhalogenide, Polymethyleniminoalkylhalogenide, Pyridylmethylhalogenid, Aralkylhalogenide und Phenacylhalogenide mit gegebenenfalls durch höchstens 3 Halogenatome, Alkyl-, Alkoxygruppen substituiertem aromatischem Ring, ein Thenylhalogenid, ferner z. B. Arylsulfonsäure-, Alkansulfonsäurealkylester und Dialkylsulfate.

Die Umsetzung dieser Halogenide und weiterer reaktionsfähiger Ester mit Metallsalzen von Verbindungen der Formel I, die ein Wasserstoffatom als R₂ aufweisen, beispielsweise mit Natrium-, Kalium- oder Silbersalzen solcher Verbindungen, kann vorzugsweise in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z. B. in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd bei Raumtemperatur erfolgen.

Eine weitere besondere Ausführungsform des einleitend genannten Verfahrens besteht darin, daß man auf eine Verbindung der Formel II ein Chlorkohlensäurederivat der oben definierten allgemeinen Formel IIIa in Acetonitril als Lösungsmittel und unter Verwendung von sym. Collidin oder 2,6-Lutidin bei Raumtemperatur einwirken läßt.

Allgemein gesprochen richtet sich die Wahl der kondensierenden Bedingungen in den oben genannten Reaktionen weitgehend nach der Art der Reste X, Y und Y'. Handelt es sich hierbei um über ein Sauerstoffatom gebundene Kohlenwasserstoffreste, wie z. B. Alkoxyreste, oder um die Reste -NH₂ oder -NH-R₂, so wird die Kondensation insbesondere durch Erhitzen in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels bis zur Freisetzung einer Verbindung XH usw. vollzogen. Ist mindestens eines der vorgenannten Symbole durch ein Halogenatom verkörpert, erfolgt die Kondensation vorzugsweise durch Erwärmen in organischen Basen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I und den entsprechenden Ausgangsstoffen ist R₁ beispielsweise durch Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest, beispielsweise den Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder Butylrest verkörpert.

Als Reste R₂ kommen neben Wasserstoff beispielsweise die folgenden in Betracht:

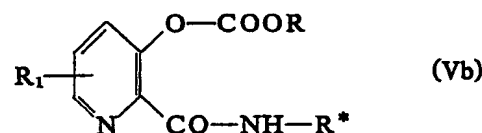
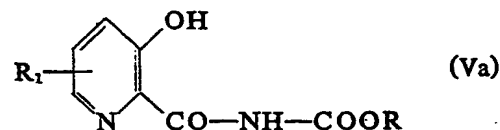
Alkylreste, wie beispielsweise Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec. Butyl-, tert.

Butyl-, Amylreste usw. bis Dodecylreste, ferner der Cyclohexylrest oder weitere aliphatische Reste, in denen eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, wie beispielsweise Acetonyl- oder β-Acetyläthylreste, ferner halogenhaltige Reste wie z. B. β-Chloräthyl- oder β-Bromäthylreste, weiter Hydroxyalkylreste wie beispielsweise β-Hydroxyäthyl-, β-Hydroxypropyl-, γ-Hydroxypropylreste, im weiteren Carboxyalkyl- und Carboxyalkoxyreste wie z. B. Carboxymethyl-, α- und β-Carboxyäthyl-, Carbäthoxymethyl-, α- und β-Carbäthoxyäthyl- und γ-Carbäthoxypropylreste, ferner Alkoxyalkylreste wie beispielsweise β-Methoxyäthyl- sowie α- und β-Äthoxyäthylreste oder die entsprechenden Thioverbindungen wie z. B. der β-Methylthioäthylrest, ferner Cyanmethyl-, β-Cyanmethyl-, γ-Dimethylaminopropyl- und N,N-Dimethylcarbamoylmethylreste. Unter den Resten R₂, welche einen aromatischen Ring enthalten, seien die folgenden Typen genannt: Phenyl- oder Benzylreste, welche gewünschtenfalls durch 1–3 Halogenatome, niedere Alkyl- oder Alkoxyreste substituiert sein können, wie beispielsweise ein o-, m- oder p-Chlorphenylrest, ein 3,4-Dichlorphenylrest, ein o-, m- oder p-Methylphenylrest, ein o-, m- oder p-Methoxyphenylrest, ein o-, m- oder p-Chlorbenzylrest, ein 2,4- oder 3,4-Dichlorbenzylrest, ein o-, m- oder p-Fluorbenzylrest, ein o-, m- oder p-Methoxybenzylrest, ein 3,4-Dimethoxy- oder 3,4,5-Trimethoxybenzylrest, ein p-Aminobenzylrest, ein p-Hydroxybenzylrest, ferner ein Benzoylmethylrest, dessen Benzolring durch eine oder zwei Amino-, Methyl-, Hydroxygruppen substituiert sein kann, ferner ein α- oder β-Benzoyläthylrest, im weiteren ein β-Phenoxyäthyl- oder ein γ-Phenoxypropylrest, ferner ein β-Phenyläthyl- oder ein γ-Phenylpropylrest, ein γ-Phenyl-β-propenylrest oder ein N-Phenyl-N-methyl-carbamoylmethylrest. Als Beispiele für Reste R₂, welche einen heterocyclischen Ring enthalten, seien genannt: 2-Thenyl- oder 2-Furylmethylreste, deren Ringe auch durch eine Nitrogruppe substituiert sein können, ferner Piperidinoalkylreste wie Piperidinomethyl- und β-Piperidinoäthylreste, sowie Pyridylalkylreste wie beispielsweise 2- und 4-Pyridylmethyl- oder β-(2- und 4-Pyridyl)-äthylreste.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II sind z. B. ausgehend von gegebenenfalls substituierten 3-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäuren in an sich bekannter Weise erhältlich.

Als typische Vertreter von Verbindungen der allgemeinen Formel III seien genannt: Diäthylcarbonat, Dimethylcarbonat, Diphenylcarbonat, Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäurephenylester, Phosgen, Harnstoff oder entsprechend der Definition für R₂ substituierte Harnstoffe.

Gewünschtenfalls werden die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte auftretenden Verbindungen der allgemeinen Formel Va oder Vb



in denen R einen niederen Alkylrest oder den Benzylrest und R* einen niederen Alkylrest oder den Phenylrest bedeutet, isoliert und durch Erhitzen, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, in die entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I übergeführt.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

1,38 g 3-Hydroxy-picolinsäureamid und 2,5 ml Chinolin werden in einem Destillationskolben gemischt und auf 0° gekühlt. 1,92 ml Chlorameisensäure-äthylester werden in einer Portion zugefügt und die Mischung unter Rühren auf 40–50° erwärmt. Deren Temperatur steigt nun ohne äußere Wärmezufuhr rasch auf etwa 100°, wobei die Mischung zu einem homogenen hellbraunen Öl wird. Sie wird nun während 3 Minuten auf 200° erhitzt. Hierbei färbt sie sich zunächst grün und dann schwarz. Die Mischung wird auf 150° abgekühlt und in 30 ml auf einmal zugefügtem 99%igem Äthanol gelöst. Die dunkle äthanolische Lösung wird auf 0° gekühlt und mit einer auf –10° gekühlten Mischung von je 10 ml konz. Salzsäure und Wasser in einer Portion versetzt. Aus der erhaltenen klaren Lösung kristallisiert nach Kühlen und nötigenfalls Kratzen das rohe 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin-hydrochlorid als blaugrünes Pulver. Es wird nach 15 Minuten abfiltriert, mit zwei Portionen von je 5 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Die Freisetzung der Base kann nach einer der beiden folgenden Methoden erfolgen:

Das rohe Hydrochlorid kann durch Waschen mit Wasser, bis das Filtrat neutral abläuft, in die Base übergeführt werden. Auch Lösen des Hydrochlorids in 2n Natronlauge und anschließende Neutralisation mit verdünnter Salzsäure führen zur Base. Diese kann aus siedendem Wasser, Eisessig oder Pyridin umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 280°. Die Verbindung gibt keine Eisenchlorid-Reaktion (in Methanol) und mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n Salzsäure keine Fällung.

Die gleiche Verbindung 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin kann auch durch die folgenden Ringschlußreaktionen hergestellt werden:

a) 8,3 g 3-Hydroxypicolinamid werden in 50 ml trockenem Acetonitril und 8,2 g sym. Collidin suspendiert und mit einer Lösung von 11,0 g Chlorameisensäurephenylester in 20 ml Acetonitril während 20 Std. bei 40° gerührt. Die Suspension wird im Vakuum bei 50° eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und das Unlösliche abgesaugt. Der Filtrationsrückstand wird mit 50 ml Wasser und je 20 ml Isopropanol und Aceton gewaschen. Das so anfallende 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin zeigt einen Smp. von 276 bis 278°, Ausbeute 81%. Durch Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Kohle wird ein farbloses Produkt vom Smp. 280° erhalten.

b) 3,3 g N,N'-Carbonyl-diimidazol und 1,4 g 3-Hydroxy-picolinamid werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran während 16 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Es verbleibt ein grauer Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Dioxan unter Zusatz von Entfärbungskohle bei 280° schmilzt. Ausbeute 46%.

c) 2,0 g N-Carbomethoxy-3-hydroxy-picolinamid werden in 6 g Diphenyläther in einem Bad von 240–250°

während 10 Minuten erhitzt. Die anfänglich beobachtete Gasentwicklung ist nach 5 Minuten beendet. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml Äther versetzt, filtriert und der Rückstand gründlich mit Äther gewaschen. Das erhaltene 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin schmilzt bei 278–280°. Ausbeute 90%. Aus Dioxan kristallisiert schmilzt das Produkt bei 280°.

d) 0,42 g 3-Benzoyloxycarbonyloxy-picolinamid werden mit 1,2 g Diphenyläther 10 Minuten in einem Bad von 240–250° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 3 ml Äther versetzt. Das so erhaltene 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin kristallisiert aus; Smp. 280° (aus Dioxan), Ausbeute 40%.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 150 mg sym. Collidin, 200 mg Chlorameisensäure-phenylester und 145 mg 3-Hydroxy-6-methyl-picolinamid in 3,0 ml trockenem Acetonitril wird während 2 Stunden bei 45° gerührt. Nach 30 Min. tritt Bildung eines Niederschlages ein. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, die wäßrige Phase nochmals mit Äther extrahiert und die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird während einer Minute auf 120° erhitzt, die sich abscheidenden Kristalle mit Äther digeriert und filtriert. Die farblosen Kristalle stellen das 6-Methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin dar, 85 mg, Smp. etwa 290°.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 130 mg sym. Collidin, 170 mg Chlorameisensäure-phenylester und 160 mg 3-Hydroxy-5-isopropyl-picolinamid in 3,0 ml trockenem Acetonitril wird während 3 Stunden bei 45° gerührt. Nach etwa 30 Min. tritt Bildung eines Niederschlages ein. Das Reaktionsgemisch wird in Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, die wäßrige Phase nochmals mit Äther extrahiert und die Ätherlösungen getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird während einer Minute auf 120° erhitzt, die sich abscheidenden Kristalle mit Äther digeriert und filtriert. Die farblosen Kristalle stellen das 7-Isopropyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin dar, 132 Milligramm, Smp. 210–212°.

Beispiel 4

30 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin werden in 80 ml Dimethylformamid suspendiert. Unter Rühren und Kühlen mit Eis werden 8,9 g einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl portionenweise so eingetragen, daß die Temperatur nicht über 15° ansteigt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird unter weiterer Kühlung eine Lösung von 31,4 g Benzylbromid in 30 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach ein- bis zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur zeigt eine Probe, verdünnt mit dem 5fachen Volumen Wasser, ein pH von 7–8. Wenn dies der Fall ist, wird das gesamte Reaktionsgemisch auf 500 ml Wasser gegossen. Das kristallin ausfallende 3-Benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin wird abgesaugt, mit je 50 ml Wasser, Isopropanol und Äther gewaschen und aus Dioxan unter Zusatz von Kohle umkristallisiert; Smp. 174°, Ausbeute 75–80%.

Beispiel 5

98,5 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin wird mit 14,9 g Natriumhydrid-Suspension (50%)

in 290 ml Dimethylformamid das Natriumsalz hergestellt wie in Beispiel 4. Zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung eine Lösung von 103 g Phenacylchlorid in 140 ml Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 6 Stunden auf 2500 ml Wasser gegossen. Die hellbeigen Kristalle von 3-Phenacyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin werden abgesaugt und aus Dioxan unter Zusatz von Kohle umkristallisiert; Smp. 175°, Ausbeute 78 %.

Beispiel 6

Aus 30 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin wird mit 9 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) in 70 ml Dimethylformamid das Natriumsalz hergestellt gemäß Beispiel 4. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 31,2 g Äthyljodid in 20 ml Dimethylformamid zugegeben, das Gemisch 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann auf 400 Milliliter Wasser gegossen. Die abgeschiedenen Kristalle von 3-Äthyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido-

[2,3-e][1,3]oxazin werden abgesaugt, mit 50 ml Wasser nachgewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert; Smp. 150–151°, Ausbeute 30 %.

Beispiel 7

16,4 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, 27,6 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 50 ml Dimethylformamid werden unter Wasserausschluß in Stickstoffatmosphäre während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 22,4 g p-Methylphenacylbromid, gelöst in 25 ml Dimethylformamid, zugefügt, wobei eine schwach exotherme Reaktion eintritt. Nach einer Stunde hat sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun gefärbt. Es wird noch während 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt und dann auf 500 g Eis gegossen. Das ausgefallene 3-(4'-Methylphenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Dioxan-Äther bei 202 bis 203°.

Tabelle

Folgende 3-substituierte Derivate des 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin erhält man auf analoge Weise wie in den Beispielen 4–7 beschrieben:

3-Substituent	Smp. in °C	umkristallisiert aus	Ausbeute in %
Methyl	136	Isopropanol	54 (siehe auch Beispiel 8)
n-Propyl	130–131	Isopropanol	52
n-Butyl	115–116	Isopropanol	60
Isoamyl	98–100	Isopropanol	58
n-Hexyl	112–114	Isopropanol	54
n-Dodecyl	116–120	Aceton-Chloroform	59
Allyl	117–122	Isopropanol	57
Propargyl	161	Aceton	33
Benzyl	174		63 (siehe auch Beispiel 9)
o-Cl-benzyl	157–158	Isopropanol-Aceton	44
m-Cl-benzyl	137	Isopropanol-Dioxan	59
p-Cl-benzyl	152–153	Isopropanol-Aceton	58
m-F-benzyl	150–152	Isopropanol-Aceton	39
p-F-benzyl	179–180	Aceton-Dioxan	44
o-Nitro-benzyl	179	Dioxan	53
m-Nitro-benzyl	187–188	Aceton-Dioxan	23
p-Nitro-benzyl	208–209	Dioxan	60
o-Methyl-benzyl	164–165	Dioxan	64
m-Methyl-benzyl	124–126	Isopropanol	31
p-Methyl-benzyl	145	Isopropanol	54
3',5'-Dimethyl-benzyl	175	Aceton-Dioxan	70
p-tert. Butyl-benzyl	161–163	Isopropanol-Aceton	45
2',4'-Dichlor-benzyl	155–157	Isopropanol-Aceton	53
3',4'-Dichlor-benzyl	178–179	Aceton-Dioxan	80
o-Methoxy-benzyl	168–169	Dioxan	30
m-Methoxy-benzyl	111	Aceton-Dioxan	72
p-Methoxy-benzyl	168	Isopropanol	74

3-Substituent	Smp. in °C	umkristallisiert aus	Ausbeute in %
3',4'-Dimethoxy-benzyl	172	Aceton-Dioxan	37
3',4',5'-Trimethoxy-benzyl	144–146	Aceton-Dioxan	51
2'-Phenyläthyl	215–216	Aceton-Methanol	87
2'-(p-Nitrophenyl)-äthyl	252	Dioxan	50
3'-Phenyl-propyl	165–166	Isopropanol-Dioxan	60 (siehe auch Beispiel 10)
3'-(p-Nitrophenyl)-propyl	185–187	Isopropanol-Dioxan	30
3'-Phenyl-2'-propenyl (Cinnamyl)	215–216	Dioxan	75
2'-Furyl-methyl	190	Isopropanol-Dioxan	64
2'-(5'-Nitrofuryl)-methyl	210–211	Dioxan	50
2'-Thenyl-methyl	175	Aceton-Isopropanol	40
2'-Pyridyl-methyl	122	Aceton-Isopropanol	37
4'-Pyridyl-methyl	195	Isopropanol-Dioxan	42
m-Nitrobenzoyl-methyl	250–252	Dioxan	53
p-Nitrobenzoyl-methyl	240–242	Dioxan-Dimethylformamid	48
2',4'-Dimethylbenzoyl-methyl	173–174	Dioxan	52
Acetonyl	135–136	Isopropanol	63
2'-Äthoxyäthyl	81	Isopropanol	13
2'-Phenoxyäthyl	125–126	Isopropanol	27
3'-Phenoxypropyl	122–123	Isopropanol	47
2'-Methylthioäthyl	158–159	Isopropanol-Dioxan	22
Carbäthoxy-methyl	152–153	Aceton	51
1'-Carbäthoxyäthyl	122–123	Isopropanol	49
3'-Carbäthoxypropyl	82	Isopropanol-Aceton	72
N,N-Dimethyl-carbonyl-methyl	163–164	Isopropanol-Aceton	13
N-Methyl-N-phenyl-carbonyl-methyl	186–187	Isopropanol-Dioxan	26
2'-Bromäthyl	174	Dioxan	69
2'-Chloräthyl	152–153	Isopropanol-Aceton	74
Cyanomethyl	220–221	Dioxan	49
3'-Methyl-phenacyl	144–146	Dioxan-Äther	45
4'-Methoxy-phenacyl	198–200	Dioxan-Äther	55
3'-Methoxy-phenacyl	110–112	Dioxan-Äther	32
3',4'-Dimethoxy-phenacyl	204–205	Dioxan-Äther	65
3',4',5'-Trimethoxy-phenacyl	171–173	Dioxan-Äther	78
2'-Chlor-phenacyl	158–160	Dioxan-Äther	52
3'-Chlor-phenacyl	169–171	Dioxan-Äther	43
4'-Chlor-phenacyl	205–206	Dioxan-Äther	61
3',4'-Dichlor-phenacyl	190,5–192,5	Dioxan-Äther	45
3'-Methyl-4'-chlor-phenacyl	180–182	Dioxan-Äther	48

Beispiel 8

Aus 16,4 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e]-[1,3]oxazin, 4,8 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) und 40 ml Dimethylformamid wird wie in Beispiel 4 das Natriumsalz hergestellt und dazu eine Lösung von 13,2 g Dimethylsulfat in 20 ml Dimethylformamid gegeben. Nach 2 Tagen wird das Gemisch auf 200 ml Wasser gegossen. Aus der Lösung kristallisiert das 3-Methyl-3,4-

60 dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin allmählich aus; Smp. 136° (aus Isopropanol), Ausbeute 45 %.

Beispiel 9

63 a) Eine Lösung von 2,00 g 3-Hydroxy-N-benzylpicolinamid in 3,6 ml 2,5n KOH und 30 ml Wasser wird mit 0,9 ml Chlorameisensäure-äthylester versetzt und während 10 Min. geschüttelt. Das ausgefallene Öl wird

in Methylenchlorid-Äther aufgenommen und die organische Phase mit 1n KOH extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert nach Kristallisation aus Isopropanol farblose Kristalle, Smp. 174° (Ausbeute 8 %).

b) 3,6 g Ammoniumsalz des 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin werden in 20 ml Dimethylformamid suspendiert und unter Rühren mit 3,6 g Benzylbromid versetzt. Nach 20 Minuten entsteht eine homogene Lösung. Diese wird 16 Stunden stehengelassen und dann auf 100 ml Wasser gegossen. Es fällt 3-Benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin kristallin aus; Smp. 174° (Dioxan), Ausbeute 63 %.

Beispiel 10

5,6 g 3-Cinnamyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin (Smp. 215–216°, vgl. Tabelle im Anhang zu Beispiel 7), gelöst in 60 ml Dioxan, werden über 1 g Pd/Kohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Durch Eindampfen der Lösung läßt sich 3-(3'-Phenyl-propyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin isolieren; Smp. 165–166°, Ausbeute 77 %.

Beispiel 11

Aus 32,8 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin wird entsprechend dem Beispiel 4 das Natriumsalz hergestellt und mit dem Natriumsalz aus 32,2 g 2-Brompropionsäure in 100 ml Dimethylformamid 28 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf wird auf 300 ml Wasser gegossen und mit Tierkohle behandelt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung mit 2n Salzsäure auf pH 3 gebracht. 3-(2'-Carboxyäthyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin fällt kristallin aus und zeigt umkristallisiert aus Isopropanol-Dioxan einen Smp. von 250°; Ausbeute 32 %.

Beispiel 12

20 g p-Nitrobenzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin (Smp. 208–209°) werden in 1000 Millilitern Dioxan über 8 g Pd/Kohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 17 Stunden und Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum stark eingeeengt. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Zusatz von Aceton und Erwärmen wieder in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen wird das auskristallisierte 3-(p-Aminobenzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet; Smp. 200 bis 202°, 78 % Ausbeute.

In analoger Weise werden aus den entsprechenden Nitro- die folgenden Amino-derivate erhalten:

3-(p-Amino-β-phenyläthyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin; Smp. 180–186°, Ausbeute 37 %.

3-(p-Amino-phenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin; Smp. 230°, Ausbeute 72 %.

Beispiel 13

14 g 3-(p-Aminobenzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin (vgl. Beispiel 12) werden in einer Mischung von 16 g konz. Schwefelsäure und 160 ml Eiswasser suspendiert. Bei –5 bis 0° wird unter Rühren innert 10 Minuten eine Lösung von 4,2 g Natriumnitrit

in 24 ml Wasser zugetropft und hierauf 40 Minuten bei 20° weitergerührt. Das immer noch heterogene Gemisch wird in 300 ml siedendes Wasser gegossen und 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird vom entstandenen Teer abfiltriert und auf 200 ml Eiswasser gegossen. Die erhaltenen ziegelroten Kristalle werden in Dioxan mit Kohle behandelt. Auf Ätherzusatz kristallisiert das 3-(p-Hydroxybenzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin allmählich aus; Smp. 215–218°, Ausbeute 37 %.

Auf analoge Weise wird das 3-(p-Hydroxy-phenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin erhalten; Smp. 235–240° (Methanol), Ausbeute 13 %.

Beispiel 14

Aus 39,4 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin und 11,5 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) wird in 120 ml Dimethylsulfoxyd das Natriumsalz hergestellt (analog Beispiel 4) und dieses mit einer Lösung von 40,7 g Chloracetyl-piperidin in 40 ml Dimethylsulfoxyd während 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Durch Abkühlen in Eis wird das Reaktionsgemisch zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und das 3-Piperidino-carbonyl-methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin aus Isopropanol-Dioxan umkristallisiert; Smp. 210°, Ausbeute 68 %.

Beispiel 15

Aus 16,4 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, 4,8 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) und 40 ml Dimethylformamid wird wie in Beispiel 4 das Natriumsalz hergestellt und mit 16,6 g Isoamylmethansulfonat 7 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit 300 ml Wasser kristallisiert allmählich 3-Isoamyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin aus. Es wird abfiltriert und aus Aceton unter Zusatz von Tierkohle kristallisiert; Smp. 98 bis 100°, Ausbeute 25 %.

Beispiel 16

Aus 30 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, 8,9 g Natriumhydrid und 80 ml Dimethylformamid wird wie in Beispiel 4 das Natriumsalz hergestellt und mit 50 g n-Amyltoluolsulfonat in 25 ml Dimethylformamid 78 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Durch Gießen auf 500 ml Wasser wird das 3-n-Amyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin kristallin ausgefällt. Es wird aus Dioxan, dann Isopropanol umkristallisiert; Smp. 100–102°, Ausbeute 53 %.

Beispiel 17

Aus 16,4 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin und 4,8 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) in 40 ml Dimethylformamid wird gemäß Beispiel 4 das Natriumsalz hergestellt und mit 22,2 g 2-Piperidinoäthylchlorid 5 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Isopropanol warm extrahiert. Der Isopropanolextrakt wird mit Kohle behandelt und nach dem Abfiltrieren der Kohle im Vakuum eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird unter Zusatz von Kohle aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so 3-(2'-Piperidinoäthyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin; Smp. 121–122°, Ausbeute 29 %.

Beispiel 18

Aus 18,6 g 4-Chloracetyl-brenzkatechin wird nach bekanntem Verfahren zum Schutz der OH-Gruppen der Di-(tetrahydropyranyl)-äther hergestellt und das erhaltene Rohprodukt gelöst in 50 ml Dimethylformamid, mit dem Natriumsalz aus 14,0 g 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, 3,7 g Natriumhydrid-Suspension (50 %) und 40 ml Dimethylformamid, umgesetzt. Nach 60stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit je 250 ml Wasser und Dioxan und 100 ml 1n Salzsäure versetzt und 16 Stunden stehen gelassen. Hierauf wird mit 100 ml 1n Natronlauge neutralisiert. Die ausgefallenen Kristalle von 3-(3',4'-Dihydroxy-benzoylmethyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin werden aus Pyridin-Äther umkristallisiert; Smp. 280° (Zersetzung ab 260°), Ausbeute 46 %.

Analog werden hergestellt, jedoch unter Eindampfen im Vakuum und Extraktion mit Isopropanol isoliert:

3-(3'-Hydroxypropyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, Smp. 150–151°, Ausbeute 13 %.

3-(2'-Hydroxyäthyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, Smp. 144–146°, Ausbeute 10 %.

Beispiel 19

Eine Suspension von 2,8 g 3-Hydroxy-N-benzyl-picolinamid in 8,0 ml sym. Collidin wird mit 2,5 ml Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird in einem Ölbad im Verlaufe von 15 Min. auf 180° erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur belassen unter gleichzeitiger Destillation flüchtiger Anteile. Das abgekühlte Reaktionsprodukt wird mit Wasser und Äther versetzt, filtriert und der Rückstand unter Zusatz von Tierkohle aus Isopropanol-Methylenchlorid umkristallisiert; 2,00 g farblose Kristalle; Smp. 174°, Ausbeute 64 %.

Nach demselben Verfahren wurden hergestellt:

3-Substituent	krist. aus	Smp.	Ausbeute
CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Isopropanol	98–100°	62 %
Cyclohexyl	Isopropanol	180°	8 %

Beispiel 20

11,8 g N-Methyl-3-hydroxy-picolinamid werden in 50 ml trockenem Acetonitril und 10,9 g sym. Collidin unter Rühren mit 7,0 ml Chlorameisensäuremethylester in 20 ml Acetonitril versetzt. Aus dem anfänglich homogenen Reaktionsgemisch scheidet sich allmählich ein Niederschlag ab. Es wird 4–6 Stunden bei 30–40° gerührt und über Nacht stengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum verbleibt ein Rückstand, der mit 150 ml Wasser versetzt wird. 3-Methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin scheidet sich beim Stehen ab; Smp. 136° (aus Isopropanol), Ausbeute 50 %.

Analog werden folgende 3-substituierte Derivate des 3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin erhalten:

3-Isoamyl: Smp. 98–100° (Aceton), Ausbeute 31 %.
3-Benzyl: Smp. 174° (Dioxan), Ausbeute 72 %,
3-Isobutyl: Smp. 131° (Isopropanol-Aceton), Ausbeute 49 %,

3-(3'-Dimethylaminopropyl): Kristallisiert aus dem Eindampfrückstand als Hydrochlorid aus; Smp. 230° (aus Methanol), Ausbeute 46 %.

Beispiel 21

3,1 g 3-Hydroxypicolinsäuremethylester wird in 30 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 2,7 g sym. Collidin versetzt und mit einer Lösung von 3,8 g N-Benzylcarbamoylchlorid in 5 ml Acetonitril 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Behandeln der Lösung mit Tierkohle wird im Vakuum eingedampft und der schmierige Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 50 ml Äther verteilt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, mit Kohle gerührt, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird eine halbe Stunde auf 150° erhitzt, wobei Gasentwicklung auftritt. Nach dem Erkalten lassen sich durch Zusatz von Äther Kristalle isolieren, die nach Umkristallisieren aus Aceton und Dioxan bei 174° schmelzen und mit 3-Benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin (vgl. Beispiel 5) keine Depression ergeben.

Beispiel 22

Eine Lösung von 9,0 g 3-Hydroxy-N-phenyl-picolinamid in 25 ml sym. Collidin wird mit 8,0 ml Chlorameisensäure-äthylester versetzt, wobei sich unter Erwärkung ein Niederschlag bildet. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten in einem Ölbad bei 155° und 15 Minuten bei 175° erhitzt unter gleichzeitiger Destillation flüchtiger Anteile. Das Reaktionsprodukt wird abgekühlt, mit Wasser und Äther versetzt, filtriert und die zurückbleibenden violetten Kristalle aus Dioxan unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle von 3-Phenyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin, Smp. 279–281°, Ausbeute 44 %.

Nach demselben Verfahren wurden hergestellt:

3-Substituent	krist. aus	Smp.	Ausbeute
p-Methyl-phenyl	Dioxan	253–254°	61 %
m-Methyl-phenyl	Äthanol	163–165°	20 %
p-Methoxy-phenyl	Chloroform-Isopropanol	219–221°	48 %
m-Chlor-phenyl	do.	197–198°	35 %

Beispiel 23

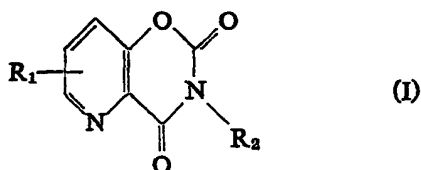
0,45 g 3-Methoxycarbonyloxy-N-phenyl-picolinamid werden mit 1,5 g Diphenyläther 10 Minuten auf 250° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 5 ml Äther versetzt. Es entsteht ein kristalliner, dunkler Niederschlag, aus dem nach dem Umkristallisieren aus Dioxan (Kohle) farblose Kristalle vom Smp. 279–281° erhalten werden, die mit 3-Phenyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazin (vgl. Beispiel 22) identisch sind; Ausbeute 26 %.

Beispiel 24

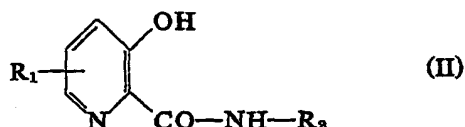
2,0 g 3-Hydroxypicolinsäureanilid werden in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 1,5 g sym. Collidin und 1,0 ml Chlorameisensäuremethylester versetzt und während 21 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit 30 ml Wasser verrieben. Das gummiartige, wasserunlösliche Produkt wird mit etwas Äthanol verrieben, und die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt. Nach Kristallisation aus Aceton-Dioxan erhält man 3-Methoxycarbonyloxy-picolinsäureanilid (Smp. 100–104°, Ausbeute 51 %).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Oxazinderivaten der Formel I



in der R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und R_2 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, welcher auch mit Halogen, Hydroxyl-, Äther-, Carbonyl-, Carboxyl-, Carbalkoxy-, Alkylthio-, Nitril-, Amid- oder tertiären Aminogruppen substituiert sein kann, oder einen Phenyl-, Cyclohexyl-, Phenylalkyl-, Phenoxyalkyl-, Phenylalkenyl- oder Heterocycloalkylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die aromatischen Homo- und Heteroringe gewünschtenfalls durch höchstens drei Substituenten aus der Reihe Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen oder Aminogruppen substituiert sein können und wobei im aliphatischen Rest dieser Substituenten eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder schließlich eine N-Alkyl-N-phenyl-carbamoylalkyl- oder eine Piperidinocarbonylalkylgruppe mit insgesamt höchstens 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man auf eine Verbindung der Formel II



unter kondensierenden Bedingungen ein reaktionsfähiges Kohlensäurederivat der Formel III



in der X und Y unabhängig voneinander über je ein Sauerstoffatom gebundene Kohlenwasserstoffreste, ferner Halogenatome oder den Rest $-NHR_2$ bedeuten, einwirken läßt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren gemäß Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man auf eine Verbindung der Formel II in wäßrigem Alkali oder unter Verwendung organischer Basen, in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, ein Chlorkohlensäurederivat der Formel IIIa



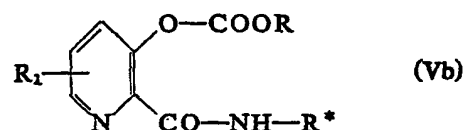
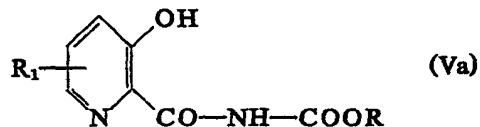
in der Y' Chlor oder einen Methoxy-, Äthoxy- oder Phenoxyrest bedeutet, einwirken läßt und ein Alkalimetallsalz einer so erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Ester der Verbindung der Formel IV



in der R_2' einen unter R_2 definierten Rest mit Ausnahme eines gegebenenfalls substituierten Phenylrestes bedeutet, umsetzt.

2. Verfahren gemäß Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man auf eine Verbindung der Formel II ein Chlorkohlensäurederivat der Formel IIIa in Acetonitril als Lösungsmittel und unter Verwendung von sym. Collidin oder 2,6-Lutidin bei Raumtemperatur einwirken läßt.

3. Verfahren nach Unteranspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die dabei isolierbaren Verbindungen der Formel Va oder Vb



in denen R einen niederen Alkylrest oder den Benzylrest und R^* einen niederen Alkylrest oder den Phenylrest bedeutet, durch Erhitzen in die entsprechend substituierten Verbindungen der Formel I überführt, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel.

J. R. Geigy AG

**SWISS CONFEDERATION**FEDERAL OFFICE FOR
INTELLECTUAL PROPERTY

Classification

Int. Cl.:

Application number:
Application date:Patent granted:
Patent publication date:**12 p, 10/10****C 07 d 87/10**12419/62
24 Oct 62, 7:3031 May 67
15 Nov 67**PARENT PATENT**

J. R. Geigy, Inc., Basle

Procedures for the manufacture of new oxazine derivatives

Niels Clauson-Kaas, Copenhagen (Denmark), Dr. Rolf Dence, Basle, Dr. Franz Ostermeyer, Riehen,
and Dr. Ernst Renk, Basle (Switzerland) are listed as inventors

1

The present invention concerns procedures for the manufacture of new oxazine derivatives, as well as the new compounds with valuable pharmacological properties that can be obtained by these procedures.

It was surprisingly found that oxazine derivatives of general formula I,

- in which R_1 is hydrogen or a low alkyl rest and R_2 is hydrogen or an alkyl rest with at most 12 C atoms, which can be substituted with halogen, hydroxyl, ether, carbonyl, carboxyl, carbalkoxy, alkyl-thio, nitrilo, amido or tertiary amine groups, or a phenyl, cyclohexyl, phenyl-alkyl, phenoxy-alkyl, phenyl-alkenyl or heterocyclic alkyl rest with at most 12 C atoms, where the aromatic homo and hetero-rings if desired can be substituted with at most three substituents from the series alkyl groups, alkoxy groups, halogen atoms, hydroxyl groups, nitro groups or amino groups and where in the aliphatic rest of these substituents a methylene groups can be replaced by a carbonyl group, or finally, an N-alkyl-N-phenyl-carbamoyl-alkyl or a piperidine-carbonyl-alkyl group with a total of at most 12 C atoms - have valuable pharmacological properties, in particular analgesic, antipyretic, antiphlogistic, muscle-relaxing and bacteriostatic and fungicidal effects. They furthermore show inhibiting effects on monoamino oxydase. But they are also valuable intermediate products, for instance in the manufacture of

other materials with pharmacological effects and of pesticides.

For the manufacture according to the invention of the compounds defined above, react a compound of formula II

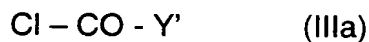
in which R_1 and R_2 have the meaning indicated above, under condensing conditions, with a reactive carboxylic acid derivative of formula III

in which X and Y, independently of each other, are hydrocarbon rests bound over an oxygen atom, or halogen atoms, or a $-NHR_2$ rest. Among the possible compounds we shall mention in particular phosgene, chloro-carboxylic acid methyl esters, chloro-carboxylic ethyl esters, chloro-carboxylic acid phenyl esters, chloro-carboxylic benzyl esters and N,N'-carbonyl-di-imidazole.

In these cases, the condensing conditions can be realized by performing the reaction in the presence of acid-binding agents, for instance in aqueous alkali in anhydrous media, using sodium hydride or lithium amide, or using an organic base such as pyridine, quinoline, quinaldine or similar compounds.

One special implementation form of this procedure consists in reacting a compound of the above-defined formula II, in which R_1 and R_2 have the meaning

indicated above, in aqueous alkali or using an organic base, in the presence or absence of a solvent, with a chloro-carboxylic acid derivative of formula IIIa,



in which Y' is chlorine, or a methoxy, ethoxy or phenoxy rest and reacting an alkali metal salt of a compound of formula I so obtained, in which R_1 is hydrogen, with a reactive ester of a compound of formula IV,



in which R_2' is a rest as defined under R_2 , except for a possibly substituted phenyl rest. This reaction is advantageously performed at temperatures between 0 and approximately 200°C. Some examples of organic bases that can be used in the reaction of compounds of formula II with compounds of formula III are quinoline, quinaldine, sym. collidine or 2,6-lutidine.

Some examples of suitable starting materials of formula IV are numerous compounds with non-aromatically bound halogen atoms, such as alkyl halides, polymethylene-iminoalkyl halides, pyridyl-methyl halides, aralkyl halides and phenacyl halides with possibly aromatic rings substituted with at most three halogen atoms, alkyl or alkoxy groups, a thenyl halide, as well as aryl-sulfonic acid or alkane-sulfonic acid alkyl esters, and dialkyl sulfates.

The reaction of these halides and other reactive esters with metal salts of compounds of formula I that have a hydrogen atom as R_2 , for instance with sodium, potassium or silver salts of such compounds, can preferably be carried out in a suitable inert organic solvent, such as dimethylformamide or dimethylsulfoxide, at room temperature.

Another special implementation form of the procedure described initially consists in reacting a compound of formula II with a chloro-carboxylic acid derivative of general formula IIIa as defined above, in acetonitrile as solvent and using sym. collidine or 2,6-lutidine, at room temperature.

Generally speaking, the choice of condensing conditions in the reactions mentioned above depends substantially on the nature of the rests X, Y and Y'. If they are hydrocarbon rests bound over an oxygen atom, as for instance an alkoxy rest, or the rests $-NH_2$ or $-NH-R_2$, then the condensation is accomplished in particular by heating in the presence or absence of a solvent or a diluting agent, until a compound XH is released, etc. If at least one of the symbols mentioned previously is embodied by a halogen atom, then condensation occurs preferably by heating in organic bases.

In the compounds of general formula I and the corresponding starting materials, R_1 is embodied for instance by hydrogen or a low alkyl rest, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or butyl rest.

Besides hydrogen, the rests R_2 can for instance be:

alkyl rests, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl,

sec.-butyl, tert.-butyl or amyl rests, etc., up to dodecyl rests, also the cyclohexyl rest or other aliphatic rests in which a methylene group is replaced by a carbonyl group, for instance acetonyl or β -acetyl-ethyl rests, also halogen-containing rests

such as β -chloro-ethyl or β -bromo-ethyl rests, also hydroxy-alkyl rests such as β -hydroxy-ethyl, β -hydroxy-propyl, γ -hydroxy-propyl rests, also carboxy-alkyl and carbalkoxy-alkyl rests such as carboxy-methyl, α - and β -carboxy-ethyl, carbethoxy-methyl, α - and β -carbethoxy-ethyl and γ -carbethoxy-propyl rests, also alkoxy-alkyl rests such as β -methoxy-ethyl as well as α - and β -ethoxy-ethyl rests or the corresponding thio compounds such as β -methyl-thioethyl rests, also cyanomethane, β -cyanomethane, γ -dimethylamino-propyl and N,N-dimethyl-carbamoyl-methyl rests. Among the rests R_n that contain an aromatic ring we shall mention the following types: phenyl or benzyl rests that if desired can be substituted by 1-3 halogen atoms, low alkyl or alkoxy rests, such as o-, m- or p-chloro-phenyl rests, a 3,4-dichloro-phenyl rest, an o-, m- or p-methyl-phenyl rest, an o-, m- or p-methoxy-phenyl rest, an o-, m- or p-chloro-benzyl rest, a 2,4- or 3,4-dichloro-benzyl rest, an o-, m- or p-fluoro-benzyl rest, an o-, m- or p-methoxy-benzyl rest, a 3,4-dimethoxy or 3,4,5-trimethoxy-benzyl rest, a p-amino-benzyl rest, a p-hydroxy-benzyl rest, or also a benzoyl-methyl rest with a benzene ring that can be substituted by one or two amino, methyl or hydroxyl groups, also an α - or β -benzoyl-ethyl rest, furthermore a β -phenoxy-ethyl or a γ -phenoxy-propyl rest, also a β -phenyl-ethyl or a γ -phenyl-propyl rest, a γ -phenyl- β -propenyl rest or a N-phenyl-N-methyl-carbamoyl-methyl rest. Some examples of rests R_2 that contain a heterocyclic ring we can mention are 2-thenyl or 2-furyl-methyl rests, with rings that can be substituted by a nitro group, also piperidine-alkyl rests such as piperidino-methyl and β -piperidino-ethyl rests, as well as pyridyl-alkyl rests such as 2- and 4-pyridyl-methyl or β -(2- and 4-pyridyl)-ethyl rests.

The starting materials of general formula II can for instance be obtained from possibly substituted 3-hydroxy-pyridine-2-carboxylic acids in the *per se* known manner.

Among typical representatives of compounds of general formula III we shall mention: diethyl carbonate, dimethyl carbonate, diphenyl carbonate, chloro-formic acid methyl ester, chloro-formic acid ethyl ester, chloro-formic acid phenyl ester, phosgene, urea or ureas substituted in accordance with the definition for R_2 .

If desired, the compounds of general formula Va or Vb that occur as intermediate products in the manufacture of compounds of formula I,

(Va)

(Vb)

5

in which R is a low alkyl rest or a benzyl rest and R* is a low alkyl rest or a phenyl rest, can be isolated and converted by heating, possibly in an inert solvent, into the correspondingly substituted compounds of general formula I.

In the examples below the temperatures are in °C.

Example 1

1.38 g 3-hydroxy-picolinic acid amide and 2.5 ml quinoline are mixed in a distillation flask and cooled to 0°. 1.92 ml chloro-formic acid ethyl ester is added in one portion and the mixture is heated while stirring to 40-50°. The temperature will now increase rapidly to approximately 100° without external heat supply, with the mixture becoming a homogeneous light brown oil. Now heat to 200° for 3 minutes. The oil becomes first green and then black. Cool the mixture to 150° and dissolve in 30 ml of 99% ethanol added in one portion. The dark ethanolic solution is cooled to 0° and mixed with a mixture of 10 ml each of concentrated hydrochloric acid and water, added in one portion. Out of the clear solution obtained crystallizes – after cooling and if necessary, scraping – the crude 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]oxazine hydrochloride, as blue-green powder. It is filtered after 15 min, washed with two portions of 5 ml ethanol each and dried. The free base can be obtained using one of the two methods below:

The raw hydrochloride can be converted to the base by washing with water until the filtrate is neutral. Or the hydrochloride can be dissolved in 2n sodium hydroxide, followed by neutralization with dilute hydrochloric acid to obtain the base. The latter can be recrystallized out of boiling water, acetic acid or pyridine and then melts at 280°. The compound does not react with iron chloride (in methanol), nor does it precipitate with a solution of 2,4-dinitro-phenylhydrazine in 2n hydrochloric acid.

The same compound 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]oxazine can also be manufactured using the following cyclization reactions:

a) 8.3 g 3-hydroxy-picolinamide are suspended in 50 ml anhydrous acetonitrile and 8.2 g sym. collidine and stirred with a solution of 11.0 g chloro-formic acid phenyl ester in 20 ml acetonitrile, for 20 h at 40°. The suspension is evaporated in a vacuum at 50°, the residue is mixed with 50 ml water and the

insoluble fraction is suctioned off. The filtration residue is washed with 50 ml water and 20 ml each of isopropanol and acetone. The accruing 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]oxazine has a melting point of 276-278°. The yield is 81%. By recrystallization out of glacial acetic acid with addition of charcoal, a colorless product with a melting point of 280° is obtained.

b) 3.3 g N,N'-carbonyl-di-imidazole and 1.4 g 3-hydroxy-picolinamide are heated to boiling under reflux in 40 ml absolute tetrahydrofuran, for 16 hours. The reaction mixture is filtered and the filtrate is evaporated in a vacuum. A gray residue remains that after recrystallization out of dioxan and the addition of decolorizing charcoal melts at 280°. The yield is 46%.

c) 2.0 g N-carbomethoxy-3-hydroxy-picolinamide are heated in a bath at

6

240-250° with 6 g diphenyl ether for 10 min. The gas evolution observed initially ends after 5 min. Mix with 10 ml ether after cooling, filter and thoroughly wash the residue with ether. The 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]oxazine obtained melts at 278-280°. The yield is 90%. Once recrystallized out of dioxan, the product melts at 280°.

d) 0.42 g 3-benzyl-oxy-carbonyl-oxy-picolinamide are heated with 1.2 g diphenyl ether for 10 minutes, in a bath at 240-250°. After cooling, mix with 3 ml ether. The 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]oxazine obtained crystallizes out. Melting point 280° (out of dioxan). Yield is 40%.

Example 2

A mixture of 150 mg sym. collidine, 200 mg chloro-formic acid phenyl ester and 145 mg 3-hydroxy-6-methyl-picolinamide in 3.0 ml anhydrous acetonitrile is stirred for 2 hours at 45°. A precipitate begins to form after 30 minutes. The reaction mixture is evaporated in a vacuum, the residue distributes between water and ether, the aqueous phase is again extracted with ether and the ether solution is dried and evaporated. The oil remaining is heated to 120° for 1 minute; the precipitating crystals are digested with ether and filtered. The colorless crystals are 6-methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine; 85 mg, M.P. approx. 290°.

Example 3

A mixture of 130 mg sym. collidine, 170 mg chloro-formic acid phenyl ester and 160 mg 3-hydroxy-5-isopropyl-picolinamide in 3.0 ml anhydrous acetonitrile is stirred for 3 hours at 45°. A precipitate begins to form after 30

minutes. The reaction mixture is evaporated in a vacuum, the residue distributes between water and ether, the aqueous phase is again extracted with ether and the ether solution is dried and evaporated. The oil remaining is heated to 120° for 1 minute; the precipitating crystals are digested with ether and filtered. The colorless crystals are 7-isopropyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine; 132 mg, M.P. approx. 210-212°.

Example 4

30 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-e][1,3]oxazine are suspended in 80 ml dimethylformamide. Stirring and cooling with ice, add 8.9 g of a 50% suspension of sodium hydride in mineral oil in portions, such that temperature does not rise above 15°. After gas evolution has ended, continue cooling and add a solution of 31.4 g benzyl bromide in 30 ml dimethylformamide. After standing for a day or two at room temperature and diluting with a 5-fold volume of water, the sample shows pH 7-8. If this is the case, pour the entire reaction mixture into 500 ml water. The crystalline 3-benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine formed is suctioned off and washed with 50 ml each of water, isopropanol and ether and is recrystallized out of dioxan with addition of charcoal; M.P. 174°, yield 75-80%.

Example 5

98.5 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are manufactured with 14.9 g sodium hydride suspension (50%) in 290 ml dimethyl-

7

formamide as sodium salt, as in Example 4. Cooling with ice, add to this solution a solution of 103 g phenacyl chloride in 140 ml dimethylformamide. After 6 hours the reaction mixture is poured into 2500 ml water. The light beige crystals of 3-phenacyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are suctioned off and recrystallized out of dioxan, with addition of carbon; M.P. point 175°, yield 78%.

Example 6

From 30 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine and 9 g sodium hydride suspension (50%) in 70 ml dimethylformamide the sodium salt is manufactured as in Example 4. While cooling with ice, add a solution of 31.2 g ethyl iodide in 20 ml dimethylformamide, allow the mixture to stand at room temperature for 16 hours and then pour into 400 ml water. The precipitated crystals of 3-ethyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are

suctioned off, washed with 50 ml water and recrystallized out of isopropanol; M.P. 150-151°, yield 30%.

Example 7

16.4 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, 27.6 g anhydrous potassium carbonate and 50 ml dimethylformamide are stirred for 1 h at room temperature, under exclusion of moisture and under a nitrogen atmosphere. Then add 22.4 g p-methyl-phenacyl bromide, dissolved in 25 ml dimethylformamide, starting a slightly exothermic reaction. After one hour the reaction mixture has turned dark brown. Continue stirring for another 2 h at room temperature and then pour onto 500 g ice. The precipitated 3-(4'-methyl-phenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine melts at 202-203° after recrystallization out of dioxan-ether.

Table

The following 3-substituted derivatives of 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are obtained in an analogous manner to that described in examples 4-7:

3-substituent	M.P. in °C	Recrystallized out of	Yield in %
---------------	------------	-----------------------	------------

3-substituent	M.P. in °C	Recrystallized out of	Yield in %
---------------	------------	-----------------------	------------

[KEY: Smp = M.P. umkristallisiert aus = recrystallized out of Ausbeute = yield (siehe auch Beispiel x) = (see also Example x) Aceton = acetone äthyl = ethyl]

Example 8

From 16.4 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, 4.8 g sodium hydride suspension (50%) and 40 ml dimethylformamide manufacture the sodium salt as in Example 4, then add a solution of 13.2 g dimethyl sulfate in 20 ml dimethylformamide. After 2 days the mixture is poured into 200 ml water. 3-

methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine gradually crystallizes out of the solution. M.P. 136° (out of isopropanol), yield 45%.

Example 9

a) A solution of 2.00 g 3-hydroxy-N-benzyl-picolinamide in 3.6 ml 2.5n KOH and 30 ml water is mixed with 0.9 ml chloro-formic acid ethyl ester and shaken for 10 min. The oil that precipitates is picked up in methylene chloride-

ether and the organic phase is extracted with 1n KOH, washed with water, dried and evaporated. After crystallization out of isopropanol the residue yields colorless crystals, M.P. 174°(yield 8%).

b) 3.6 g ammonium salt of 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are suspended in 20 ml dimethylformamide and mixed while stirring with 3.6 g benzyl bromide. A homogeneous solution is formed after 20 minutes; which is then allowed to stand for 16 hours; it is then poured into 100 ml water. 3-benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine crystals precipitate. M.P. 174° (dioxan), yield 63%.

Example 10

5.6 g 3-cynamyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine (M.P. 215-216°, cf. Table in Example 7), dissolved in 60 ml dioxan are hydrogenated over 1 g Pd/carbon, at room temperature and atmospheric pressure. After incorporating 1 mol hydrogen, hydrogenation ends. By evaporating the solution, 3-(3'-phenyl-propyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine can be isolated. M.P. 165-166°, yield 77%.

Example 11

From 32.8 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, manufacture the sodium salt in accordance with Example 4 and allow to stand with the sodium salt from 32.2 g 2-bromo-propionic acid in 100 ml dimethylformamide for 28 h at room temperature. Then pour into 300 ml water and treat with animal charcoal. After filtering take the solution to pH 3 with 2N hydrochloric acid. 3-(2'-carboxy-ethyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine precipitates as crystals, which recrystallized out of isopropanol-dioxan has a M.P. of 250°; yield is 32%.

Example 12

20 g p-nitrobenzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine (M.P. 208-209°) are hydrogenated in 1000 ml dioxan over 8 g Pd/carbon, at room temperature and atmospheric pressure. After 17 h and the incorporation of 3 mol hydrogen, hydrogenation ends. The catalyst is filtered off and the solution is strongly concentrated in a vacuum. The crystals that precipitate are redissolved by addition of acetone and heating. After cooling the 3-(p-amino-benzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine is suctioned off and dried in a high vacuum. M.P. 200-202°, yield 78%.

The following amino-derivatives are obtained from the corresponding nitro-derivatives in a similar manner:

3-(p-amino-β-phenyl-ethyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, M.P. 180-186°, yield 37%,

3-(p-amino-phenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, M.P. 230°, yield 72%

Example 13

14 g 3-(p-amino-benzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine (cf. Example 12) are suspended in a mixture of 16 g concentrated sulfuric acid and 160 ml ice water. At between -5 and 0°, with stirring, add dropwise, over a period of 10 minutes, a solution of 4.2 g sodium nitrite in 24 ml

water and then continue stirring for 40 min at 20°. The still heterogeneous mixture is poured into 300 ml boiling water and heated to boiling for 5 min. The solution is separated by filtration from the resulting tar and poured into 200 ml ice water. The brick-red crystals obtained are treated with charcoal in dioxan. Upon

addition of ether, 3-(p-hydroxy-benzyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine gradually crystallizes. M.P. 215-218°, yield 37%.

3-(p-hydroxy-phenacyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine is obtained in analogous manner. M.P. 235-240° (methanol), yield 13%.

Example 14

From 39.4 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine and 11.5 g sodium hydride suspension (50%) manufacture the sodium salt in 120 ml dimethylformamide (in analogy to Example 4) and then allow it to stand with a solution of 40.7 g chloro-acetyl-piperidine in 40 ml dimethylformamide, for 16 h at room temperature. Crystallization occurs in the reaction mixture by cooling in ice. The crystals are suctioned off, washed with water and 3-piperidine-carbonylmethyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine is recrystallized out of isopropanol-dioxan. M.P. 210°, yield 68%.

Example 15

From 16.4 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, 4.8 g sodium hydride suspension (50%) and 40 ml dimethylformamide manufacture the sodium salt as in Example 4 and allow to stand for 7 days with 16.6 g isoamyl-methane sulfonate, at room temperature. After diluting with 300 ml water, 3-isoamyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine gradually crystallizes out. It is filtered off and recrystallized out of acetone, with addition of animal charcoal. M.P. 98-100°, yield 25%.

Example 16

From 30 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, 8.9 g sodium hydride and 80 ml dimethylformamide manufacture the sodium salt as in Example 4 and allow to stand for 78 h with 50 g n-amyl-toluene sulfonate in 25 ml dimethylformamide, at room temperature. Crystalline 3-n-amyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine precipitates upon pouring into 500 ml water. It is recrystallized first out of dioxan, then out of isopropanol. M.P. 100-102°, yield 53%.

Example 17

From 16.4 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine and 4.8 g sodium hydride suspension (50%) in 40 ml dimethylformamide manufacture the

sodium salt in accordance with Example 4 and allow it to stand for 5 days with 22.2 g 2-piperidino-ethyl chloride, at room temperature. The reaction mixture is evaporated in a vacuum and the residue is extracted with hot isopropanol. The isopropanol extract is treated with charcoal and evaporated in a vacuum after filtering off the charcoal. The evaporation residue is recrystallized out of isopropanol, with addition of charcoal. The 3-(2'-piperidino-ethyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine obtained has a M.P. of 121-122°; the yield is 29%.

13

Example 18

From 18.6 g 4-chloro-acetyl-catechol and using known procedures to protect the OH groups, di-(tetrahydro-pyranyl) ether is manufactured, and the raw product obtained dissolved in 50 ml dimethylformamide is mixed with the sodium salt from 14.0 g 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, 3.7 g sodium hydride suspension (50%) and 40 ml dimethylformamide. After standing for 60 h at room temperature, the reaction mixture is treated with 250 ml each of water and dioxan, mixed with 100 ml 1n hydrochloric acid and allowed to stand for 16 h. Then neutralize with 100 ml 1n sodium hydroxide. The precipitated crystals of 3-(3',4'-dihydroxy-benzoyl-methyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are recrystallized out of pyridine-ether. M.P. 280° (decomposition starts at 260°), yield 46%.

Evaporating in a vacuum and isolating by extraction with isopropanol, the following are manufactured in a similar manner:

3-(3'-hydroxy-propyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, M.P. 150-151°, yield 13% and

3-(2'-hydroxy-ethyl)-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine, M.P. 144-146°, yield 10%.

Example 19

A suspension of 2.8 g 3-hydroxy-N-benzyl-picolinamide in 8.0 ml sym. collidine is mixed with 2.5 ml chloro-formic acid ethyl ester. The reaction mixture obtained is heated over a period of 15 min to 180° in an oil bath and then left at this temperature for 15 min, with the simultaneous distillation of volatile fractions. The cooled reaction product is mixed with water and ether, filtered and the residue is recrystallized out of isopropanol-methylene chloride, with the addition of animal charcoal. 2.00 g colorless crystals, M.P. 174°, yield 64%.

The same procedure was used to prepare:

3-substituent	Crystallized out of	Melting point	Yield

Example 20

11.8 g N-methyl-3-hydroxy-picolinamide are mixed in 50 ml anhydrous acetonitrile and 10.9 g sym. collidine while stirring with 7.0 ml chloro-formic acid methyl ester in 20 ml acetonitrile. Gradually a precipitate appears in the originally homogeneous reaction mixture. Stir for 4-6 h at 30-40° and let stand overnight. A residue remains after evaporation in a vacuum, which is mixed with 150 ml water. 3-methyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine precipitates upon standing. M.P. 136° (out of isopropanol), yield 50%.

The following 3-substituted derivatives of 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine are obtained in a similar manner:

3-isoamyl: M.P. 98-100° (acetone), yield 31%

3-benzyl: M.P. 174° (dioxan), yield 72%

3-isobutyl: M.P. 131° (isopropanol-acetone), yield 49%

3-(3'-dimethyl-amino-propyl): crystallized out of the evaporation residue as hydrochloride; M.P. 230° (out of methanol), yield 46%.

14

Example 21

3.1 g 3-hydroxy-picolinic acid methyl ester, dissolved in 30 ml anhydrous acetonitrile, are mixed with 2.7 g sym. collidine and stirred at room temperature with a solution of 3.8 g N-benzyl-carbamoyl chloride in 5 ml acetonitrile, for 20 h at room temperature. After treating the solution with animal charcoal, evaporate in a vacuum and distribute the soft residue between 5 ml water and 50 ml ether. Separate the ether layer, stir with charcoal, filter and evaporate. The oily residue is heated to 150° for half an hour, with evolution of gas. After cooling, crystals can be obtained by addition of ether, which after recrystallization out of acetone and dioxan melt at 174° and show no depression with 3-benzyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine (cf. Example 5).

Example 22

A solution of 9.0 g 3-hydroxy-N-phenyl-picolinamide in 25 ml sym. collidine is mixed with 8.0 ml chloro-formic acid ethyl ester; if heated, a precipitate is

formed. The reaction mixture is heated in an oil bath at 155° for 15 min and then 15 min at 175°, with simultaneous distillation of volatile fractions. The reaction product is cooled, mixed with water and ether and filtered; the violet crystals remaining are recrystallized out of dioxan, with addition of animal charcoal. The colorless crystals of 3-phenyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine melt at 279-281; yield is 44%.

The following were manufactured with the same procedure:

3-substituent	Crystallized out of	M.P.	Yield
p-methyl-phenyl	dioxan	253-254°	61%
m-methyl-phenyl	ethanol	163-165°	20%
p-methoxy-phenyl	chloroform-isopropanol	219-221°	48%
m-chloro-phenyl	chloroform-isopropanol	197-198	35%

Example 23

0.45 g 3-methoxy-carbonyl-oxy-N-phenyl-picolinamide is heated with 1.5 g diphenyl ether, to 250° for 10 minutes. After cooling mix with 5 ml ether. A dark, crystalline precipitate is formed, which after recrystallization out of dioxan (charcoal) yields colorless crystals of M.P. 279-281° that are identical to 3-phenyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrido[2,3-c][1,3]-oxazine (cf. Example 22); yield is 26%.

Example 24

2.0 g 3-hydroxy-picolinic acid anilide are dissolved in 20 ml anhydrous acetonitrile, mixed with 1.5 g sym collidine and 1.0 ml chloro-formic acid methyl ester and stirred for 21 h at room temperature. The reaction mixture is evaporated at reduced pressure and the residue is ground with 30 ml water. The rubber-like, water-insoluble product is ground with some ethanol and the crystals obtained are suctioned off. After crystallization out of acetone-dioxan, 3-methoxy-carbonyl-oxy-picolinic acid anilide is obtained with a yield of 51%, M.P. 100-104°.

PATENT CLAIM

Procedure for the manufacture of new oxazine derivatives of formula I,

where R_1 is hydrogen or a low alkyl rest and R_2 is hydrogen or an alkyl rest with at most 12 C atoms that can be substituted with halogen, hydroxyl, ether, carbonyl, carboxyl, carbalkoxy, alkyl-thio, nitrilo, amide or tertiary amine groups, or a phenyl, cyclohexyl, phenyl-alkyl, phenoxy-alkyl, phenyl-alkenyl or heterocycloalkyl rest with at most 12 C atoms, where the aromatic homo and heterorings can if desired be substituted with at most three substituents from the series alkyl groups, alkoxy groups, halogen atoms, hydroxyl groups, nitro groups or amino groups, and where in the aliphatic rest of these substituents a methylene group can be replaced by a carbonyl group, or finally, an N-alkyl-N-phenyl-carbamoyl-alkyl or a piperidine-carbonyl-alkyl group with a total of at most 12 C atoms, **characterized by** reacting a compound of formula II

under condensing conditions with a reactive carboxylic acid derivative of formula III

in which X and Y, independently of each other, are hydrocarbon rests bound over an oxygen atom in each case, also halogen atoms, or the rest $-NHR_2$.

16

SUBORDINATE CLAIMS

1. Procedure according to the patent claim, **characterized by** reacting a compound of formula II in aqueous alkali, or using organic bases, in the presence or absence of a solvent, with a chloro-carboxylic acid derivative of formula IIIa,



in which Y' is chlorine or a methoxy, ethoxy or phenoxy rest, and reacting the alkali salt of a compound of formula I so obtained with a reactive ester of a compound of formula IV,



in which R_2 is a rest as defined for R_2 , with the exception of a possibly substituted phenyl rest.

2. Procedure according to subordinate claim 1, **characterized by** reacting a compound of formula II with a chloro-carboxylic acid derivative of formula IIIa in acetonitrile as solvent and using sym. collidine or 2,6-lutidine, at room temperature.

3. Procedure according to subordinate claim 2, **characterized by** converting the compounds of formula Va or Vb obtainable in the process

where R is a low alkyl rest or a benzyl rests and R^* is a low alkyl rest or a phenyl rest, by heating, into the corresponding substituted compounds of formula I, possibly in an inert solvent.

J. R. Geigy AG